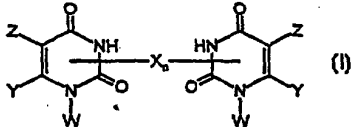
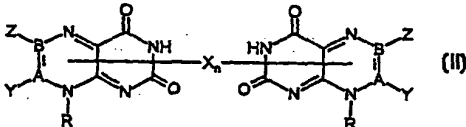
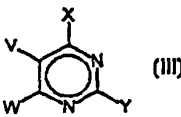
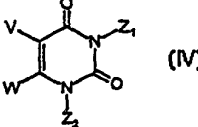


PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internati nale Patentklassifikation ⁷ : C07D 239/54, 475/02, 239/52, A61P 31/04, 31/10</p>	A1	<p>(11) Internati nale Veröffentlichungsnummer: WO 00/44727</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. August 2000 (03.08.00)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00638</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 2000 (27.01.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 03 736.1 30. Januar 1999 (30.01.99) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: BACHER, Adelbert [DE/DE]; Königsbergerstrasse 74, D-85748 Garching (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CUSHMAN, Mark, S. [US/US]; 136 Rockland Drive, West Lafayette, IN 47906 (US). KIS, Klaus [DE/DE]; Reutberger Strasse 16, D-81371 München (DE). MIHALIC, Jeffrey, T. [US/US]; 2450 Sycamore Lane, #35B, West Lafayette, IN 47906 (US). YANG, Donglai [US/US]; 224-7 Arnold Drive, West Lafayette, IN 47906 (US). MAVANDADI, Farahnaz [US/US]; 1800 Stokes Street, Apt. 40, San Jose, CA 95126 (US). KUGELBREY, Karl, B. [DE/DE]; Landshuter Allee 42, D-80637 München (DE).</p> <p>(74) Anwalt: WÄCHTERSHÄUSER, Günter; Wächtershäuser & Hartz, Tal 29, D-80331 München (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00638</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 2000 (27.01.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 03 736.1 30. Januar 1999 (30.01.99) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: BACHER, Adelbert [DE/DE]; Königsbergerstrasse 74, D-85748 Garching (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CUSHMAN, Mark, S. [US/US]; 136 Rockland Drive, West Lafayette, IN 47906 (US). KIS, Klaus [DE/DE]; Reutberger Strasse 16, D-81371 München (DE). MIHALIC, Jeffrey, T. [US/US]; 2450 Sycamore Lane, #35B, West Lafayette, IN 47906 (US). YANG, Donglai [US/US]; 224-7 Arnold Drive, West Lafayette, IN 47906 (US). MAVANDADI, Farahnaz [US/US]; 1800 Stokes Street, Apt. 40, San Jose, CA 95126 (US). KUGELBREY, Karl, B. [DE/DE]; Landshuter Allee 42, D-80637 München (DE).</p> <p>(74) Anwalt: WÄCHTERSHÄUSER, Günter; Wächtershäuser & Hartz, Tal 29, D-80331 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00638</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 2000 (27.01.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 03 736.1 30. Januar 1999 (30.01.99) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: BACHER, Adelbert [DE/DE]; Königsbergerstrasse 74, D-85748 Garching (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CUSHMAN, Mark, S. [US/US]; 136 Rockland Drive, West Lafayette, IN 47906 (US). KIS, Klaus [DE/DE]; Reutberger Strasse 16, D-81371 München (DE). MIHALIC, Jeffrey, T. [US/US]; 2450 Sycamore Lane, #35B, West Lafayette, IN 47906 (US). YANG, Donglai [US/US]; 224-7 Arnold Drive, West Lafayette, IN 47906 (US). MAVANDADI, Farahnaz [US/US]; 1800 Stokes Street, Apt. 40, San Jose, CA 95126 (US). KUGELBREY, Karl, B. [DE/DE]; Landshuter Allee 42, D-80637 München (DE).</p> <p>(74) Anwalt: WÄCHTERSHÄUSER, Günter; Wächtershäuser & Hartz, Tal 29, D-80331 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: INHIBITORS FOR THE BIOSYNTHESIS OF VITAMIN B₂ AND METHOD FOR PRODUCING SAME</p> <p>(54) Bezeichnung: INHIBITOREN DER BIOSYNTHESE VON VITAMIN B₂ UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG</p>				
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(II)</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p>(III)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(IV)</p> </div> </div>				
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a class of inhibitors of general formula (I, II, III and IV) for the biosynthesis of vitamin B₂. The invention also relates to a method for producing the same. The inhibitors are effective for inhibiting lumazine synthesis and/or riboflavin synthesis. They can be used as active agents in herbicides, fungicides or bactericides.</p>				
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Es wird eine Klasse von Inhibitoren der allgemeinen Formeln (I, II, III und IV) für die Biosynthese von Vitamin B₂ beschrieben, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Die Inhibitoren sind wirksam zur Inhibierung der Lumazinsynthese und/oder der Riboflavinsynthese. Sie kommen als Wirkstoffe von Herbiziden, Fungiziden, oder Bakteriziden in Frage.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Inhibitoren der Biosynthese von Vitamin B₂ und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft Inhibitoren der Riboflavinbiosynthese sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und zu ihrer Anwendung als Antibiotika, Fungizide oder Herbizide.

Stand der Technik

Von Vitamin B₂ (Riboflavin) abgeleitete Coenzyme (Flavinmononukleotid, FMN; Flavinadeninnukleotid, FAD) sind in allen zellulären Organismen unersetzlich als Cofaktoren von Redoxprozessen. Pflanzen und viele Mikroorganismen sind zur Eigensynthese von Riboflavin befähigt. Diese Organismen sind deshalb unabhängig von einer äußeren Quelle für Vitamin B₂.

Tiere und manche Mikroorganismen können Riboflavin nicht selbst herstellen und sind deshalb auf die Zufuhr von außen als Vitamin angewiesen.

Substanzen, welche die Biosynthese des Riboflavins behindern, könnten für die Wachstumshemmung von Pflanzen, Bakterien und Pilzen eingesetzt werden. Im Fall pathogener Bakterien und Pilze können solche Substanzen als Antibiotika zur Therapie entsprechender Infektionen bei Mensch und Tier verwendet werden. Bestimmte humanpathogene Bakterien (z.B. *Escherichia coli* und *Salmonella typhimurium*) sowie Hefen (z.B. *Saccharomyces cerevisiae*) können Riboflavin nicht aus dem Kulturmedium aufnehmen. Sie sind deshalb zum Überleben absolut auf die Eigensynthese des Vitamins angewiesen. Solche Organismen wären deshalb besonders empfindlich gegen Inhibitoren, welche die Riboflavinbiosynthese hemmen.

Substanzen, welche die Biosynthese von Riboflavin in Pflanzen oder Pilzen behindern, können in der Landwirtschaft als Herbizide oder als Fungizide eingesetzt werden.

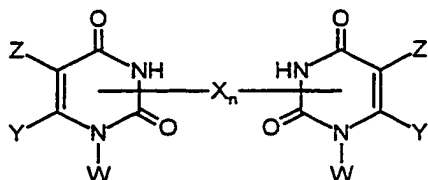
Die Biosynthese von Riboflavin wurde in Bakterien und Hefen eingehend untersucht. Die biosynthetische Bildung eines Moleküls Riboflavin benötigt ein Molekül Guanosintriphosphat (GTP) und zwei Moleküle Ribulose-5-phosphat als Edukte. GTP wird in drei oder mehr Reaktionsschritten zu 5-Amino-6-ribitylamino-2,4(1H,3H)-pyrimidindion umgewandelt; Ribulose-5-phosphat wird in 3,4-Dihydroxy-2-butanon-4-phosphat umgewandelt. Unter der katalytischen Wirkung des Enzyms Lumazinsynthase entsteht aus 5-Amino-6-ribitylamino-2,4(1H,3H)-pyrimidindion und 3,4-Dihydroxy-2-butanon-4-phosphat die Verbindung 6,7-Dimethyl-8-ribityllumazin. Zwei Moleküle 6,7-Dimethyl-8-ribityllumazin werden durch das Enzym Riboflavinsynthase in je ein Molekül Riboflavin und 5-Amino-6-ribitylamino-2,4(1H,3H)-pyrimidindion umgewandelt. Das produzierte Pyrimidindion wird als Substrat der Lumazinsynthase wiederverwendet.

Die Enzyme Riboflavinsynthase und Lumazinsynthase sind in zahlreichen Mikroorganismen und in

Pflanzen nachgewiesen worden. Riboflavinsynthese und Lumazinsynthese aus *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, Hefe und weiteren Organismen können u.a. mit gentechnischen Methoden hergestellt werden.

Im folgenden werden die Substanzen beschrieben, welche die katalytische Wirkung von Lumazinsynthase und/oder Riboflavinsynthase hemmen. Die Hemmwirkung wird durch enzymatische Untersuchungen *in vitro* nachgewiesen.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III und IV und Verfahren zu ihrer Herstellung

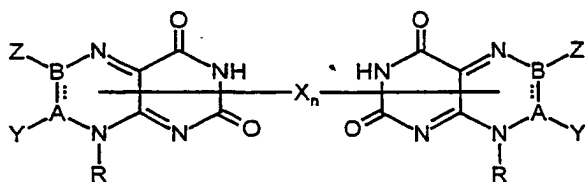
 \mathbb{Q}_p

in der W für die Reste H oder CH_2OCH_3 steht

und Y für die Reste H, Cl oder NH-R steht, wobei R für H oder eine Kohlenstoffkette mit allgemein 1 bis 7 C-Atomen und vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen steht und die allgemein bis zu 7 und vorzugsweise bis zu 6 Hydroxygruppen trägt,

und in der Z für die Reste H, NO, NO₂ oder NH₂ steht,

und X für CH₂ steht und n eine ganze Zahl im allgemeinen zwischen 1 und 6, vorzugsweise zwischen 2 und 5 und speziell zwischen 3 und 5 darstellt und dieses Brückenglied X_n einen der Reste W, Y, Z oder H darstellen kann, d.h. jeweils ersetzen kann.



(II),

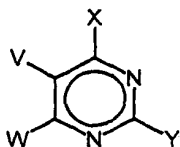
in der A oder B für die Atome C, O oder S stehen kann und worin das Symbol \equiv für eine Einfach- oder Doppelbindung stehen kann und

A-Y oder B-Z für den Rest C-H, C-CH₃, C-CF₃, C=O oder C=S stehen kann,

und R für H oder eine Kohlenstoffkette mit allgemein 1 bis 7 C-Atomen und vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen steht und die allgemein bis zu 7 und vorzugsweise bis zu 6 Hydroxygruppen trägt,

und worin X für CH₂ steht und n eine ganze Zahl im allgemeinen zwischen 1 und 6, vorzugsweise

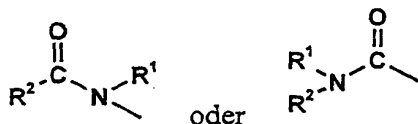
zwischen 2 und 5 und speziell zwischen 3 und 5 darstellt, und dieses Brückenglied X_n einen der Reste R, Y, Z oder H darstellen kann, d.h. jeweils ersetzen kann.



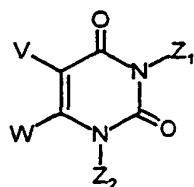
(III),

in der X oder Y für Reste OCH_3 oder OH stehen kann,

und V für die Reste H, Alkyl (vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen), Aryl (vorzugsweise mit 6 bis 12 C-Atomen), Arylalkyl (vorzugsweise mit 7 bis 22 C-Atomen), Fluoralkyl (vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen, bzw. 1 bis 13 F-Atomen), Fluoraryl (vorzugsweise mit 6 bis 12 C-Atomen, bzw. 1 bis 9 F-Atomen), Fluorarylalkyl (vorzugsweise mit 7 bis 22 C-Atomen, bzw. 1 bis 27 F-Atomen), F, 4-Jodbutyl, 5-Jodpentyl, 6-Jodhexyl, $(RO)_2OPO-(C(R^1)_2)-(CH_2)_n$, $ROSO_2O-(C(R^1)_2)-(CH_2)_n$, $(RO)_2OP-(C(R^1)_2)-(CH_2)_n$, $ROSO_2-(C(R^1)_2)-(CH_2)_n$ wobei R für die Reste H, CH_3 oder C_2H_5 steht, n eine ganze Zahl von 1 bis 6, vorzugsweise eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 und speziell eine ganze Zahl zwischen 1 und 3 darstellt und R^1 für H oder F steht, oder V für die Reste



steht, worin R^1 für H, Alkyl (vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen) oder CH_2OH steht und R^2 für H, Alkyl (vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen), Aryl (vorzugsweise mit 7 bis 22 C-Atomen), Arylalkyl (vorzugsweise mit 6 bis 12 C-Atomen), Fluoralkyl (vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen, bzw. 1 bis 13 F-Atomen), Fluoraryl (vorzugsweise mit 6 bis 12 C-Atomen, bzw. 1 bis 9 F-Atomen), Fluorarylalkyl (vorzugsweise mit 7 bis 22 C-Atomen, bzw. 1 bis 27 F-Atomen), F, 4-Jodbutyl, 5-Jodpentyl, 6-Jodhexyl, $(RO)_2OPO-(C(R^3)_2)-(CH_2)_n$, $ROSO_2O-(C(R^3)_2)-(CH_2)_n$, $(RO)_2OP-(C(R^3)_2)-(CH_2)_n$, $ROSO_2-(C(R^3)_2)-(CH_2)_n$ wobei R für die Reste H, CH_3 oder C_2H_5 steht, n eine ganze Zahl von 1 bis 6, vorzugsweise eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 und speziell eine ganze Zahl zwischen 1 und 3 darstellt und R^3 für H oder F steht, und W für die Reste F, Cl, H oder $NH-R^4$ steht, wobei R^4 für H oder eine Kohlenstoffkette mit allgemein 1 bis 7 C-Atomen und vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen steht und die allgemein bis zu 7 und vorzugsweise bis zu 6 Hydroxygruppen trägt.

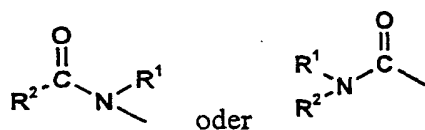


(IV),

in der Z^1 oder Z^2 für die Reste H oder $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ steht und

V für die Reste H, Alkyl (vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen), Aryl (vorzugsweise mit 6 bis 12 C-Atomen), Arylalkyl (vorzugsweise mit 7 bis 22 C-Atomen), Fluoralkyl (vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen, bzw. 1 bis 13 F-Atomen), Fluoraryl (vorzugsweise mit 6 bis 12 C-Atomen, bzw. 1 bis 9 F-Atomen), Fluorarylalkyl (vorzugsweise mit 7 bis 22 C-Atomen, bzw. 1 bis 27 F-Atomen), F, 4-Jodbutyl, 5-Jodpentyl, 6-Jodhexyl, $(\text{RO})_2\text{OPO-(C(R}^1)_2)_n\text{-(CH}_2)_n$, $\text{ROSO}_2\text{O-(C(R}^1)_2)_n\text{-(CH}_2)_n$, $(\text{RO})_2\text{OP-(C(R}^1)_2)_n\text{-(CH}_2)_n$, $\text{ROSO}_2\text{-(C(R}^1)_2)_n\text{-(CH}_2)_n$ wobei R für die Reste H, CH_3 oder C_2H_5 steht, n eine ganze Zahl von 1 bis 6, vorzugsweise eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 und speziell eine ganze Zahl zwischen 1 und 3 darstellt und R^1 für H oder F steht,

oder V für die Reste



steht, worin R^1 für H, Alkyl (vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen) oder CH_2OH steht,

und R^2 für H, Alkyl (vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen), Aryl (vorzugsweise mit 6 bis 12 C-Atomen), Arylalkyl (vorzugsweise mit 7 bis 22 C-Atomen), Fluoralkyl (vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen, bzw. 1 bis 13 F-Atomen), Fluoraryl (vorzugsweise mit 6 bis 12 C-Atomen, bzw. 1 bis 9 F-Atomen), Fluorarylalkyl (vorzugsweise mit 7 bis 22 C-Atomen, bzw. 1 bis 27 F-Atomen), F, 4-Jodbutyl, 5-Jodpentyl, 6-Jodhexyl, $(\text{RO})_2\text{OPO-(C(R}^3)_2)_n\text{-(CH}_2)_n$, $\text{ROSO}_2\text{O-(C(R}^3)_2)_n\text{-(CH}_2)_n$, $(\text{RO})_2\text{OP-(C(R}^3)_2)_n\text{-(CH}_2)_n$, $\text{ROSO}_2\text{-(C(R}^3)_2)_n\text{-(CH}_2)_n$ wobei R für die Reste H, CH_3 oder C_2H_5 steht, n eine ganze Zahl von 1 bis 6, vorzugsweise eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 und speziell eine ganze Zahl zwischen 1 und 3 darstellt und R^3 für H oder F steht,

und W für die Reste F, Cl, H oder NH-R^4 steht, wobei R^4 für H oder eine Kohlenstoffkette mit allgemein 1 bis 7 C-Atomen und vorzugsweise mit 1 bis 6 C-Atomen steht und die allgemein bis zu 7 und vorzugsweise bis zu 6 Hydroxygruppen trägt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III und IV können sowohl lokal d.h. topisch zur Behandlung von bakteriellen oder durch Pilze hervorgerufenen

Hauterkrankungen als auch oral bzw. intravenös zur Behandlung von bakteriellen oder durch Pilze hervorgerufenen Infektionen verwendet werden.

Desweiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III und IV als Herbizide zum Schutz von Kultur- oder Nutzpflanzen Anwendung finden.

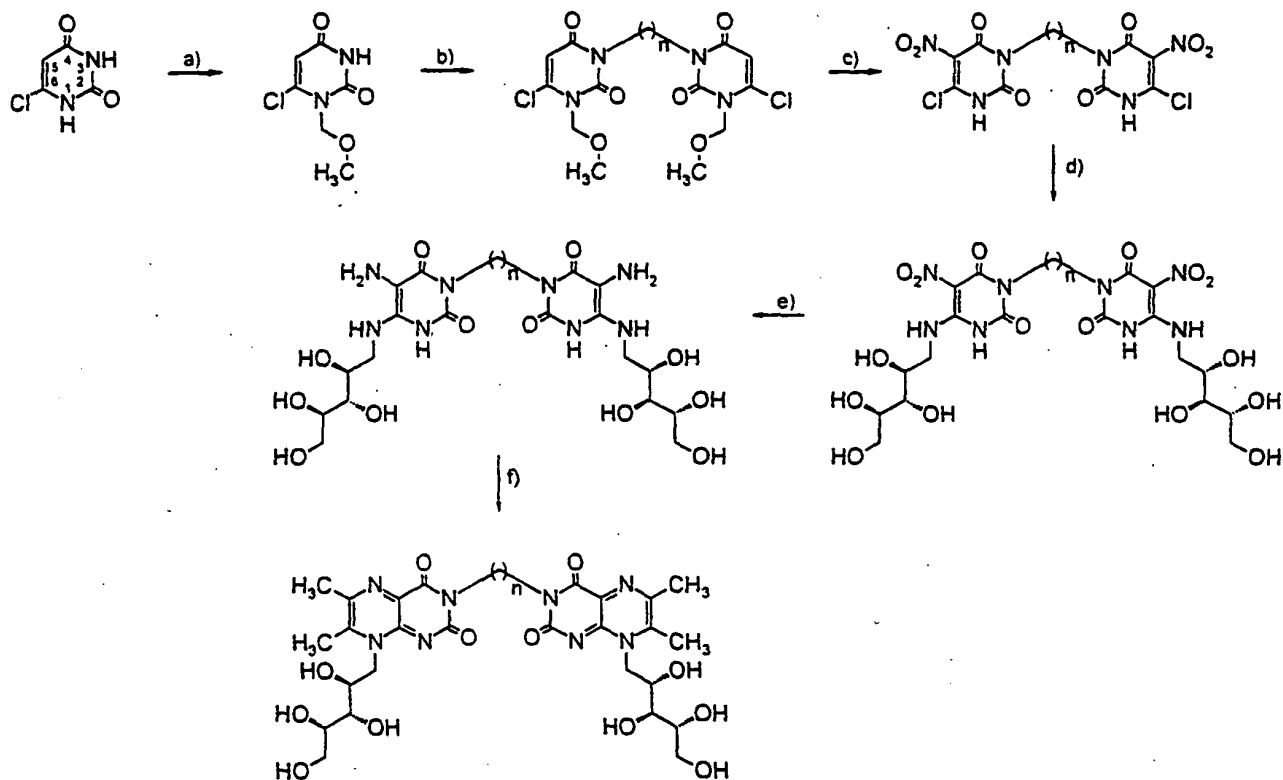
Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III und IV neben üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und üblichen pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen sowie die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III und IV in Form von Pasten, Gelen, Salben, Cremes, Lotionen, Puder, Pflaster, Lösungen oder Emulsionen für die lokale oder intravenöse Behandlung von Pilzerkrankungen oder bakteriellen Erkrankungen, sowie die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formeln I, II, III und IV in Form von Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulat, Lösungen, Aerosole oder Suspensionen für die orale Behandlung von bakteriellen oder durch Pilze hervorgerufenen Infektionen sowie für die Behandlung von bakteriellen oder durch Pilze hervorgerufenen Lungenerkrankungen.

Die Herstellung der therapeutischen Mittel oder Zubereitungen mit üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und gegebenenfalls üblichen pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen, entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer zur Anwendung geeigneten Dosierung erfolgt in an sich bekannter Weise, insbesondere durch Vermischen.

Gegenstand der Erfindung sind auch agrochemische Zusammensetzungen enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III und IV neben üblichen agrochemischen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und hier üblichen Hilfsstoffen, sowie die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III und IV in Form von Pulver, Granulat, Lösungen oder Aerosolen für herbizide Anwendungen zum Schutz von Kultur- oder Nutzpflanzen.

Tests bezüglich der antibiotischen, antimykotischen, fungiziden oder herbiziden Anwendung werden durch allgemein übliche Testprogramme in der Antibiotikaforschung oder Agrochemie ausgeführt und insbesondere durch Testprogramme, in der die Aktivität der Riboflavinsynthasen oder Lumazinsynthasen gemessen wird. Getestet wird auch die Unterdrückung des Bakterien-, Pilz- oder Pflanzenwachstums.

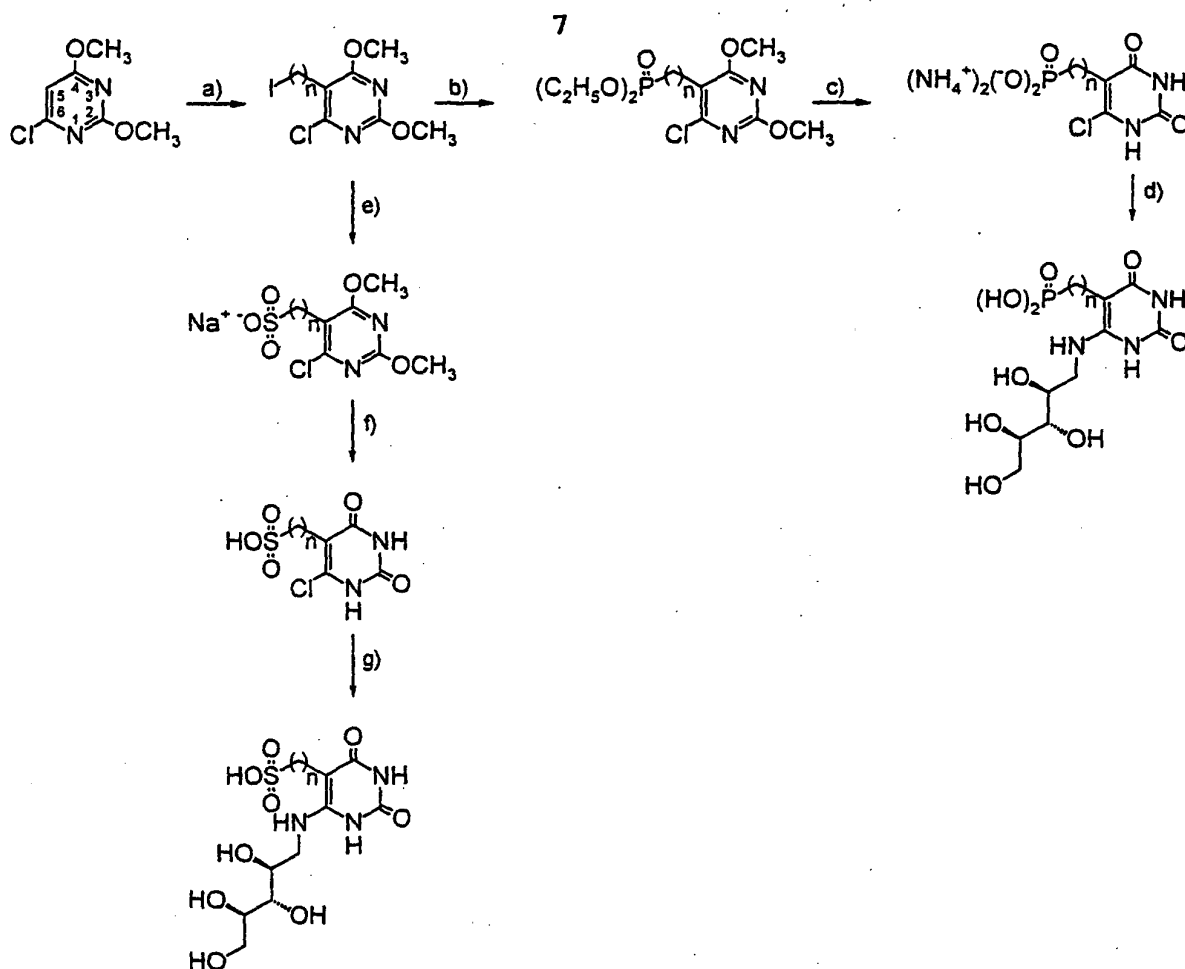
Das Herstellungsverfahren der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, II, III und IV wird durch Schema 1 und Schema 2 aufgezeigt.



Schema 1

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach Schema 1 allgemein hergestellt aus 6-Chloruracil durch Deprotonierung mit Lithiumhydrid und Umsetzung mit Chlormethylether (a). Anschließend wird erneut mit Lithiumhydrid deprotoniert und zwei der entstehenden Moleküle durch Zugabe von Dibromalkan gekoppelt (b). Durch anschließende Nitrierung mit Nitriersäure (c) wird das Molekül so stark aktiviert, daß es dann in der nachfolgenden Reaktion mit Aminen aminiert werden kann (d). Die Nitrogruppen des Moleküls werden anschließend an Palladium/Aktivkohle reduziert.

Verbindungen der allgemeinen Formel II werden nach Schema 1 aus Verbindungen der allgemeinen Formel I nach erfolgtem Schritt (e) durch Umsetzung mit Diacetyl hergestellt (f).



Schema 2

Verbindungen der allgemeinen Formel III werden nach Schema 2 allgemein aus käuflichem 6-Chlor-2,4-dimethoxypyrimidin hergestellt. Nach Deprotonierung mit Butyllithium wird mit Dijodalkan umgesetzt (a) welches man dann entweder mit einer Mischung aus Natriumhydrid und Dialkylphosphit (b) oder mit Natriumsulfit (e) reagieren läßt.

Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel III hergestellt, entweder nach erfolgtem Schritt (b) durch Entfernung der Alkoxygruppen mittels Trimethylsilyljodid, Überführung in die Ammoniumverbindung (c) und Substitution des Chloratoms durch ein Amin, oder nach erfolgtem Schritt (e) durch Kochen mit Salzsäure (f) und Substitution des Chloratoms durch ein Amin (g).

Mit Bezug auf die Beispiele wird die Erfindung näher erläutert:

Beispiel 1: Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

1,3-Bis[3-(1-methoxymethyl-6-chloruracil)]propan (23) [I: $W = CH_2OCH_3$; $X_n = 1,1'-(CH_2)_3$; $Y = Cl$; $Z = H$].

Eine Mischung von 1 g (5,26 mmol) 22 und 63 mg (7,89 mmol) LiH in 10 ml Dimethylformamid wurde bei 0 °C 5 min unter einer Argonatmosphäre gerührt. Anschließend wurden 0,531 g (2,63 mmol) 1,3-Dibrompropan zugegeben. Die Mischung wurde 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 100 ml Wasser behandelt. Der weiße Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0,41 g (46 %) 23. Smp. 147-148 °C; TLC R_f 0,86 ($CHCl_3$:MeOH 15:1); 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,82 (m, 2 H), 3,31 (s, 6 H), 3,8 (t, 4 H), 5,33 (s, 4 H), 6,16 (s, 2 H).

1,4-Bis[3-(1-methoxymethyl-6-chloruracil)]butan (24) [I: $W = CH_2OCH_3$; $X_n = 1,1'-(CH_2)_4$; $Y = Cl$; $Z = H$].

Eine Mischung von 1,0 g (5,26 mmol) 22 und 63 mg (7,89 mmol) LiH in 25 ml Dimethylformamid wurde bei 0 °C 5 min unter einer Argonatmosphäre gerührt. Anschließend wurden 0,568 g (2,63 mmol) 1,4-Dibrombutan zugegeben. Die Mischung wurde 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 100 ml Wasser behandelt. Der weiße Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0,43 g (34 %) 24. Smp. 138-139 °C; TLC R_f 0,95 ($CHCl_3$:MeOH 15:2); 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,49 (m, 4 H), 3,29 (s, 6 H), 3,76 (m, 4 H), 5,31 (s, 4 H), 6,05 (s, 2 H); CI m/z 435 ($M+1$)⁺; Anal. Ber. für ($C_{16}H_{20}N_4O_6Cl_2$) Ber. C, 44,15; H, 4,63; N, 12,87; Cl, 16,29. gef.: C, 43,95; H, 4,68; N, 12,74; Cl, 16,07.

1,5-Di-[3-(1-methoxymethyl-6-chloruracil)]pentan (25) [I: $W = CH_2OCH_3$; $X_n = 1,1'-(CH_2)_5$; $Y = Cl$; $Z = H$].

Eine Mischung von 1,5 g (7,89 mmol) 22 und 76 mg (9,48 mmol) LiH in 25 ml Dimethylformamid wurde bei 0 °C 5 min unter einer Argonatmosphäre gerührt. Anschließend wurden 0,853 g (3,95 mmol) 1,5-Dibrompentan zugegeben. Die Mischung wurde 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 15 ml Wasser behandelt. Der weiße Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0,72 g (41 %) 25. Smp. 110-115 °C; TLC R_f 0,95 ($CHCl_3$:MeOH 15:2); 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,19 (m, 2 H), 1,54 (m, 4 H), 3,33 (s, 6 H), 3,77 (t, 4 H), 5,33 (s, 4 H), 6,14 (s, 2 H).

1,3-Bis[3-(6-chlor-5-nitrouracil)]propan (26) [I: $W = H$; $X_n = 1,1'-(CH_2)_3$; $Y = Cl$; $Z = NO_2$].

Rauchende HNO_3 (1,5 ml) wurde mit 3 ml konz. H_2SO_4 bei 0 °C gemischt. Die Nitrieremischung wurde 5 min gerührt. Verbindung 23 (0,6 g, 1,4 mmol) wurde hinzugefügt und die Mischung wurde

15 min bei 0 °C und anschließend 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hinzufügen von Eis wurde die Suspension abgenutscht. Der Feststoff wurde mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0,54 g (91 %) 26. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,63 (m, 1 H), 1,73 (m, 1 H), 3,64 (m, 4 H), 9,97 (bs, 2 H); FAB (negativ Ion) m/z 421 (M-1)⁻.

1,4-Bis[3-(6-chlor-5-nitrouracil)]butan (27) [I: W = H; X_n = 1,1'-(CH₂)₄; Y = Cl; Z = NO₂].
Rauchende HNO₃ (0,5 ml) wurde mit 1 ml konz. H₂SO₄ bei 0 °C gemischt. Die Nitriermischung wurde 5 min gerührt. Verbindung 24 (0,2 g, 0,46 mmol) wurde hinzugefügt und die Mischung wurde 15 min bei 0 °C und anschließend 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hinzufügen von Eis wurde die Suspension abgenutscht. Der Feststoff wurde mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0,12 g (60 %) 27. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,43 (m, 4 H), 3,69 (m, 4 H), 9,87 (bs, 2 H); FAB (negativ Ion) m/z 435 (M-1)⁻.

1,5-Bis[3-(6-chlor-5-nitrouracil)]pentan (28) [I: W = H; X_n = 1,1'-(CH₂)₅; Y = Cl; Z = NO₂].
Rauchende HNO₃ (1 ml) wurde mit 2 ml konz. H₂SO₄ bei 0 °C gemischt. Die Nitriermischung wurde 5 min gerührt. Verbindung 25 (0,37 g, 0,81 mmol) wurde hinzugefügt und die Mischung wurde 15 min bei 0 °C und anschließend 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hinzufügen von Eis wurde die Suspension abgenutscht. Der Feststoff wurde mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0,35 g (95 %) 28. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,23 (m, 2 H), 1,45 (m, 4 H), 3,62 (m, 2 H), 3,73 (m, 2 H), 9,95 (bs, 2 H); FAB (negativ Ion) m/z 449 (M-1)⁻.

1,3-Bis[3-(5-nitro-6-D-ribitylaminouracil)]propan (29) [I: W = H; X_n = 1,1'-(CH₂)₃; Y = NHCH₂-(CHOH)₃-CH₂OH; Z = NO₂].

Eine Mischung von 0,5 g (1,18 mmol) 26 und 1,0 g (6,62 mmol) D-Ribitylamin in 10 ml 50 %igem Ethanol wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert und der pH wurde mit 1 N NaOH auf 9 eingestellt. Die Lösung wurde auf eine Säule aus 10 g Dowex 1X2-400 (2,5 × 58,4 cm) aufgetragen. Die Säule wurde mit 200 ml Wasser und anschließend mit 1 %iger Ameisensäure entwickelt. Fraktionen wurden vereinigt, konzentriert und auf eine Säule aus 10 g Dowex 50WX2-400 (2,5 × 58,4 cm) aufgetragen. Die Säule wurde mit 200 ml Wasser entwickelt. Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Ausbeute: 0,5 g (65 %) 29. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,76 (m, 2 H), 3,43-3,72 (m, 14 H), 3,86 (m, 4 H), 4,3-5,43 (bm, 8 H), 10,18 (s, 2 H), 11,25 (bs, 2 H); FAB (negativ Ion) m/z 651 (M-1)⁻. Anal. ber. für C₂₁H₃₂N₈O₁₆ × 0,5 HCOOH: C, 38,23; H, 4,92; N, 16,59. gef.: C, 38,23; H, 5,10; N, 16,35.

1,4-Bis[3-(5-nitro-6-D-ribitylaminouracil)]butan (30) [I: W = H; X_n = 1,1'-(CH₂)₄; Y = NHCH₂-(CHOH)₃-CH₂OH; Z = NO₂].

Eine Mischung von 0,92 g (2,11 mmol) 27 und 1,0 g (6,62 mmol) D-Ribitylamin in 25 ml 50 %igem Ethanol wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum

konzentriert und der pH wurde mit 1 N NaOH auf 9 eingestellt. Die Lösung wurde auf eine Säule aus 10 g Dowex 1X2-400 (2,5 × 58,4 cm) aufgetragen. Die Säule wurde mit 200 ml Wasser und anschließend mit 1 %iger Ameisensäure entwickelt. Fraktionen wurden vereinigt, konzentriert und auf eine Säule aus 10 g Dowex 50WX2-400 (2,5 × 58,4 cm) aufgetragen. Die Säule wurde mit 200 ml Wasser entwickelt. Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Ausbeute: 1,1 g (78 %) **30**. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,47 (m, 4 H), 3,37, 3,54, 3,70, 3,86 (m, 18 H), 4,0-5,0 (bm, 8 H), 10,18 (s, 2 H), 11,35 (bs, 2 H); FAB (negativ Ion) m/z 665 (M-1) $^-$. Anal. Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_{16} \times 1,0 \text{ HCOOH}$: C, 38,77; H, 5,09; N, 15,72. gef.: C, 38,60; H, 5,17; N, 15,45.

1,5-Bis[3-(5-nitro-6-D-ribitylaminouracil)]pentan (31) [I: W = H; $\text{X}_n = 1,1'-(\text{CH}_2)_5$; Y = $\text{NHCH}_2-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$; Z = NO_2].

Eine Mischung von 0,3 g (0,66 mmol) **28** und 0,6 g (3,96 mmol) D-Ribitylamin in 10 ml 50 %igem Ethanol wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert und der pH wurde mit 1 N NaOH auf 9 eingestellt. Die Lösung wurde auf eine Säule aus 10 g Dowex 1X2-400 (2,5 × 58,4 cm) aufgetragen. Die Säule wurde mit 200 ml Wasser und anschließend mit 1 %iger Ameisensäure entwickelt. Fraktionen wurden vereinigt, konzentriert und auf eine Säule aus 10 g Dowex 50WX2-400 (2,5 × 58,4 cm) aufgetragen. Die Säule wurde mit 200 ml Wasser entwickelt. Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Ausbeute: 0,31 g (69 %) **31**. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,27 (m, 2 H), 1,52 (m, 4 H), 3,37-3,72 (m, 14 H), 3,87 (m, 4 H), 4,0-5,0 (bm, 8 H), 10,17 (s, 2 H), 11,33 (bs, 2 H); FAB (negativ Ion) m/z 679 (M-1) $^-$. Anal. Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_{16} \times 0,7 \text{ HCOOH}$: C, 39,94; H, 5,29; N, 15,72. gef.: C, 40,24; H, 5,48; N, 15,42.

Beispiel 2: Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel II

1,3-Bis[3-(6,7-dimethyl-8-D-ribityllumazyl)]propan (32) [II: A9B = C=C; A-Y, B-Z = C-CH $_3$; R = $\text{NHCH}_2-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{X}_n = 1,1'-(\text{CH}_2)_3$].

Eine Lösung von 0,45 g (0,69 mmol) **29** in einer Mischung aus 25 ml Methanol und 5 ml 6 N HCl wurde bei Atmosphärendruck 4 h über 40 mg 10 % Pd-C 4 h hydriert. Der Wasserstoff wurde durch Argon ersetzt und 1 ml 2,3-Butandion wurde zu der Mischung hinzugefügt, die anschließend 18 h im Dunkeln aufbewahrt wurde. Der Katalysator wurde durch eine Celite-Packung abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockene eingengt (Badtemperatur < 40 °C). Der Rückstand wurde in 80 %igem Ethanol gelöst und auf eine Säule aus 50 g Brockmann I säuregewaschenem aktiviertem Aluminiumoxid (2,5 × 58,4 cm, in absolutem Ethanol) aufgetragen. Die Säule wurde entwickelt mit 70 %igem Ethanol. Das Eluat wurde im Vakuum zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in 20 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde 8× mit jeweils 25 ml Benzylalkohol extrahiert. Die

fluoreszierenden gelben Benzylalkoholextrakte wurden vereinigt und durch Whatman No. 2 Filterpapier filtriert. Das Filtrat wurde mit 300 ml Ether verdünnt. Die Lösung wurde 4× mit je 200 ml Wasser extrahiert bis die Etherphase farblos war. Die wässrigen Lösungen wurden vereinigt, mit 25 ml Ether gewaschen, um den restlichen Benzylalkohol zu entfernen, und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in 5 ml Ethanol suspendiert und filtriert. Der Feststoff wurde mit 5 ml Ethanol und 20 ml Ether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 50 mg (10 %) 32, gelber Feststoff. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,02 (m, 2 H), 2,54 (s, 6 H), 2,72 (s, 6 H), 3,98 (bs, 4 H), 3,92 (m, 5 H), 4,23 (bs, 2 H), 4,48 (bm, 2 H), 4,77 (bs, 2 H), 5,14 (bs, 2 H), 5,60 (bm, 1 H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 18,06 (C-7 α), 21,86 (C-6 α), 23,37, 42 (überlagert von Lösungsmittelsignal), 50,66 (C-1"), 63,27 (C-5"), 68,41 (C-2"), 72,50 (C-4"), 73,75 (C-3"), 130,64 (C-4a), 140,27 (C-6), 148,89 (C-8a), 149,17 (C-7), 154,35 (C-2), 160,17 (C-4).

1,4-Bis[3-(6,7-dimethyl-8-D-ribityllumazyl)]butan (33) [II: A9B = C=C; A-Y, B-Z = C-CH₃; R = NHCH₂-(CHOH)₃-CH₂OH; X_n = 1,1'-(CH₂)₄].

Methode A. Eine Lösung von 0,86 g (1,29 mmol) 30 in einer Mischung aus 30 ml Methanol und 5 ml 6 N HCl wurde bei Atmosphärendruck über 80 mg 10 % Pd-C 4 h hydriert. Der Wasserstoff wurde durch Argon verdrängt und 1,5 ml 2,3-Butandion wurden hinzugefügt. Die Lösung wurde 18 h über Nacht im Dunkeln gerührt. Der Katalysator wurde durch eine Celite-Packung abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockene eingengt (Badtemperatur < 40 °C). Der Rückstand wurde in 80 %igem Ethanol gelöst und auf eine Säule aus 50 g Brockman I säuregewaschenem, aktiviertem Aluminiumoxid (2,5 × 58,4 cm, in absolutem Ethanol) aufgetragen. Die Säule wurde mit 60 %igem Ethanol entwickelt. Das Eluat wurde im Vakuum zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in 20 ml Wasser gelöst und 5× mit je 50 ml wassergesättigtem Benzylalkohol extrahiert. Die fluoreszierenden gelben Benzylalkoholextrakte wurden vereinigt und durch Whatman No. 2 Filterpapier filtriert. Das Filtrat wurde mit 500 ml Ether verdünnt. Die Lösung wurde 5× mit je 200 ml Wasser extrahiert bis die organische Phase farblos war. Die wässrigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 25 ml Ether gewaschen, um den restlichen Benzylalkohol zu entfernen, und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in 5 ml Ethanol suspendiert und filtriert. Der Feststoff wurde mit 15 ml Ethanol und 20 ml Ether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 80 mg (9 %) 33, gelber Feststoff. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,51 (m, 4 H), 2,50 (s, 6 H), 2,71 (s, 6 H), 3,86 (bs, 5 H), 4,23 (bs, 2 H), 4,47 (bs, 3 H), 4,77 (bs, 2 H), 5,11 (bs, 3 H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 18,0 (C-7 α), 21,83 (C-6 α), 24,93, 42 (überlagert vom Lösungsmittelsignal), 50,58 (C-1"), 63,28 (C-5"), 68,14 (C-2"), 72,42 (C-4"), 73,77 (C-3"), 130,64 (C-4a), 140,40 (C-6), 148,93 (C-8a), 149,19 (C-7), 154,44

(C-2), 160,25 (C-4). Anal. Ber. für $C_{30}H_{42}N_8O_{12} \times 1,0 C_2H_5OH \times 3,0 HCl$: C, 44,58; H, 5,96; N, 13,0. gef.: C, 44,59; H, 5,60; N, 12,70.

Methode B. Eine Suspension von 50 mg 10 % Palladiumkohle in 10 ml dest. Wasser wurde 5 min in einer H_2 -Atmosphäre gerührt. 100 mg (0,23 mmol) 30 wurde hinzugefügt und die Lösung wurde bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck 5 h hydriert. Die Bildung des reduzierten Produkts wurde durch analytische HPLC verfolgt. 0,5 ml 2,3-Butandion (5,7 mmol) wurden hinzugefügt und die Suspension wurde 1 h bei Raumtemperatur unter N_2 gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum zu einem gelben Sirup konzentriert. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und auf eine Säule aus 5 g Dowex 50WX2-400 aufgetragen. Die Säule wurde mit dest. Wasser gewaschen und dann mit 1 N NH_4OH entwickelt. Basische Fraktionen (10 ml) wurden gesammelt und im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt. Ethanol wurde hinzugefügt. Innerhalb von 12 h im Kühlschrank bildete sich ein gelbes Präzipitat, welches abgesaugt wurde.

Ausbeute: 30 mg (28 %) 33, gelber Feststoff. 1H NMR (D_2O) δ 1,58 (m, 4 H), 2,54 (s, 6 H), 2,76 (s, 6 H austauschbar mit D_2O), 3,62-3,54 (m, 4 H), 3,85-3,73 (m, 10 H), 4,30 (m, 2 H), 4,90 (m, 2 H); ^{13}C NMR (D_2O) δ 18,80 (C-7 α), 22,20 (C-6 α), 24,97, 42,31, 51,77 (C-1'), 63,26 (C-5'), 69,81 (C-2'), 72,74 (C-4'), 74,11 (C-3'), 130,95 (C-4a), 145,47 (C-6), 149,24 (C-8a), 152,66 (C-7), 157,86 (C-2), 163,05 (C-4); PDMS: 707 (MH^+); HPLC Retentionszeit 10,7 min (Phenomenex Nucleosil 5 μ C₁₈, 4,6 \times 250 mm, Elution mit 25 % Methanol, Detektion bei 264 nm).

1,5-Bis[3-(6,7-dimethyl-8-D-ribityllumazyl)]pentan (34) [II: A9B = C=C; A-Y, B-Z = C-CH₃; R = NHCH₂-(CHOH)₃-CH₂OH; X_n = 1,1'-(CH₂)₅].

Eine Lösung von 0,44 g (0,65 mmol) 31 in einer Mischung aus 15 ml Methanol und 2 ml 6 N HCl wurde bei Atmosphärendruck über 40 mg 10 % Pd-C 4 h hydriert. Der Wasserstoff wurde durch Argon verdrängt und 1 ml 2,3-Butandion wurden hinzugefügt. Die Lösung wurde 18 h über Nacht im Dunkeln gerührt. Der Katalysator wurde durch eine Celite-Packung abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockene eingengt (Badtemperatur < 40 °C). Der Rückstand wurde in 80 %igem Ethanol gelöst und auf eine Säule aus 50 g Brockman I säuregewaschenem, aktiviertem Aluminiumoxid (2,5 \times 58,4 cm, in absolutem Ethanol) aufgetragen. Die Säule wurde mit 60 % Ethanol entwickelt. Das Eluat wurde im Vakuum zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in 20 ml Wasser gelöst und 5 \times mit je 50 ml wassergesättigtem Benzylalkohol extrahiert. Die fluoreszierenden gelben Benzylalkoholextrakte wurden vereinigt und durch Whatman No. 2 Filterpapier filtriert. Das Filtrat wurde mit 500 ml Ether verdünnt. Die Lösung wurde 5 \times mit je 200 ml Wasser extrahiert bis die organische Phase farblos war. Die wässrigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 25 ml Ether gewaschen, um den restlichen Benzylalkohol zu entfernen, und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in 5 ml Ethanol suspendiert und filtriert. Der Feststoff wurde mit 15 ml Ethanol

und 20 ml Ether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 40 mg (9 %) 34, gelber Feststoff. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,08 (m, 2 H), 1,38 (m, 4 H), 2,54 (s, 6 H), 2,72 (s, 6 H), 3,58 (bs, 5 H), 3,71 (bs, 2 H), 3,85 (bs, 3 H), 4,02 (bs, 2 H), 4,23 (bs, 3 H), 4,46 (bs, 3 H), 4,74 (bs, 3 H), 5,10 (bs, 3 H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 15,17, 17,99 (C-7 α), 21,83 (C-6 α), 23,76, 42 (überlagert vom Lösungsmittelsignal), 50,56 (C-1"), 63,28 (C-5"), 68,31 (C-2"), 72,47 (C-4"), 73,76 (C-3"), 130,64 (C-4a), 140,27 (C-6), 148,64 (C-8a), 149,24 (C-7), 154,38 (C-2), 160,17 (C-4). Anal. Ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_8\text{O}_{12} \times 1,6 \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH} \times 0,6 \text{ HCl}$: C, 48,17; H, 6,52; N, 13,14. gef.: C, 48,53; H, 6,31; N, 12,78.

Beispiel 3: Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

6-Chlor-5-(4-jodbut-1-yl)-2,4-dimethoxyprimidin (1) [III: X, Y = OCH₃; V = 4-Jodbutyl; W = Cl].

6-Chlor-2,4-dimethoxypyrimidin (IV: V = H; W = Cl, Z¹, Z² = OCH₃) (1,5 g, 8,59 mmol) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (25 ml) unter Argonatmosphäre gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und eine 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan (5,42 ml, 8,68 mmol) wurde zugetropft, wobei die Temperatur unterhalb -70 °C gehalten wurde. Die Mischung wurde bei -78 °C 15 min gerührt. 1,4-Dijodbutan (2,5 ml, 18,9 mmol) wurde rasch zugefügt. Die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. 20 Kochsalzlösung wurden zugefügt und die Lösung wurde mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde konzentriert. Das verbleibende Öl wurde der Flashchromatographie unterworfen (Säule aus 2 × 30 cm Kieselgel, 230-400 mesh, Elution mit einer Lösung von Hexan:Ethylacetat 10:1). Fraktionen wurden vereinigt und konzentriert. Ausbeute: 2,56 g (84 %), weißer Festkörper. Schmelzpunkt: 51 °C; IR 2954, 1589, 1548, 1482, 1462, 1377, 1204, 1082, 1036, 943 cm⁻¹, ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,97 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 3,19 (t, J = 9 Hz, 2 H), 2,61 (t, J = 9 Hz, 2 H), 1,85 (Quintett, J = 9 Hz, 2 H), 1,59 (Quintett, J = 9 Hz, 2 H). PDMS (MH⁺) m/z 357. Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClI}$: C, 33,68; H, 3,96; N, 7,86. gef.: C, 34,02; H, 3,91; N, 8,15.

6-Chlor-5-(5-jodpent-1-yl)-2,4-dimethoxypyrimidin (2) [III: X, Y = OCH₃; V = 5-Jodpentyl; W = Cl].

6-Chlor-2,4-dimethoxypyrimidin (IV: V = H; W = Cl, Z¹, Z² = OCH₃) (0,2 g, 1,14 mmol) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) unter Argonatmosphäre gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und eine 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan (0,71 ml, 1,14 mmol) wurde zugetropft, wobei die Temperatur unterhalb -70 °C gehalten wurde. Die Mischung wurde bei -78 °C 15 min gerührt. 1,5-Dijodpentan (1 ml, 6,72 mmol) wurde rasch zugefügt. Die Lösung wurde

langsam auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. 20 ml Kochsalzlösung wurden zugefügt und die Mischung wurde mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde konzentriert. Das verbleibende Öl wurde der Flashchromatographie unterworfen (Säule aus 2×30 cm Kieselgel, 230–400 mesh, Elution mit einer Lösung von Hexan:Ethylacetat 10:1). Fraktionen wurden vereinigt und konzentriert. Ausbeute: 0,344 g (81 %) 2, farbloses Öl. IR 2934, 1590, 1548, 1481, 1462, 1377, 1212, 1082, 1034 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,97 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 3,17 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 2,58 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,85 (Quintett, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,42 (m, 4 H); PDMS (MH^+) m/z 370,7. Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$: C, 35,65; H, 4,35; N, 7,56. gef.: C, 35,98; H, 4,35; N, 7,76.

6-Chlor-5-(6-jodhex-1-yl)-2,4-dimethoxypyrimidin (3) [III: X,Y = OCH_3 ; V = 6-Jodhexyl; W = Cl].

6-Chlor-2,4-dimethoxypyrimidin (IV: V = H; W = Cl, $Z^1, Z^2 = \text{OCH}_3$) (0,551 g, 3,16 mmol) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (25 ml) unter Argonatmosphäre gelöst. Die Lösung wurde auf -78°C gekühlt und eine 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan (1,99 ml, 3,19 mmol) wurde tropfenweise zugefügt, wobei die Temperatur unterhalb von -70°C gehalten wurde. Die Mischung wurde bei -78°C 15 min gerührt. 1,5-Dijodhexan (1,30 ml, 7,89 mmol) wurden rasch zugefügt. Die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. 20 ml Kochsalzlösung wurden zugefügt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das verbleibende Öl wurde der Flashchromatographie unterworfen (Säule aus 2×30 cm Kieselgel, 230–400 mesh, Elution mit einer Lösung von Hexan: Ethylacetat 10:1). Fraktionen wurden vereinigt und konzentriert. Ausbeute: 1,02 g (84 %) 3, klares Öl. IR 2931, 1590, 1548, 1481, 1459, 1376, 1210, 1082, 1028 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,97 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 3,17 (t, $J = 6$ Hz, 2 H), 2,57 (t, $J = 6$ Hz, 2 H), 1,79 (Quintett, $J = 6$ Hz, 2 H), 1,43 (m, 6 H); FABMS (MH^+) m/z 384,8. Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$: C, 37,47; H, 4,72; N, 7,28. gef.: C, 37,80; H, 4,76; N, 7,37.

Diethoxy-4-(6-chlor-2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-1-butylphosphonat (4) [III: X,Y = OCH_3 ; V = $(\text{EtO})_2\text{OP}(\text{CH}_2)_4$; W = Cl].

Natriumhydrid (33,7 mg, 1,40 mmol) wurde in trockenem Dimethylformamid (10 ml) unter einer Argonatmosphäre gelöst. Diethylphosphit (0,180 g, 1,34 mmol) wurde hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 45 min gerührt. Nach Beendigung der H_2 -Entwicklung wurde eine Lösung von 6-Chlor-5-(4-jodbut-1-yl)-2,4-dimethoxypyrimidin (1) in trockenem Dimethylformamid (1 ml) zugefügt. Die Mischung wurde 30 min bei Raumtemperatur und dann 4 h bei 95°C gerührt. Dimethylformamid wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in Ethylacetat (35 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser (10 ml) und anschließend mit Kochsalz-

lösung (10 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das verbleibende gelbe Öl wurde durch Flashchromatographie gereinigt (Kieselgel, 2 x 30 cm, 230-400 mesh, Elution mit einer Lösung von Ethylacetat:Hexan 2:1). Fraktionen wurden vereinigt und konzentriert. Das verbleibende Öl enthielt zusammen mit der Verbindung 4 nichtreagiertes Diethylphosphit. Die Verunreinigung wurde durch Kugelrohrdestillation entfernt. Ausbeute: 0,204 g (40 %) 4, gelbliches Öl. IR (cm^{-1}) 2954, 1591, 1548, 1483, 1463, 1386, 1212, 1022, 960; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,07 (m, 4 H), 3,96 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 2,59 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,80-1,60 (m, 4 H), 1,30 (t, $J = 9$ Hz, 6 H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 31,92; FABMS (MH^+) m/z 367. Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{PCl}$: C, 45,85; H, 6,60; N, 7,64. gef.: C, 45,80; H, 6,46; N, 7,51.

Diethoxy-5-(6-chlor-2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-1-pentylphosphonat (5) [III: X,Y = OCH_3 ; V = $(\text{EtO})_2\text{OP}(\text{CH}_2)_5$; W = Cl].

Natriumhydrid (44, mg, 1,83 mmol) wurde in trockenem Dimethylformamid (10 ml) unter einer Argonatmosphäre suspendiert. Diethylphosphit (0,181 g, 1,31 mmol) wurde hinzugefügt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 45 min gerührt. Nach Beendigung der H_2 -Entwicklung wurde eine Lösung von 6-Chlor-5-(5-jodpentan-1-yl)-2,4-dimethoxypyrimidin (2) (0,536 g, 1,43 mmol) in trockenem Dimethylformamid (1 ml) hinzugefügt. Die Mischung wurde 30 min bei Raumtemperatur und anschließend 4 h bei 95 °C gerührt. Dimethylformamid wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in Ethylacetat (35 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser (10 ml) und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das verbleibende gelbe Öl wurde der Flashchromatographie unterworfen (Kieselgel, 2 x 30 cm, 230-400 mesh, Elution mit einer Mischung von Ethylacetat: Hexan 2:1). Fraktionen wurden vereinigt und konzentriert. Ausbeute: 0,385 g (55 %) 5, gelbliches Öl. IR (cm^{-1}) 2938, 1591, 1546, 1482, 1459, 1377, 1209, 1028, 960; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,05 (m 4 H), 3,96 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 2,57 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,32-1,60 (m, 4 H), 1,46 (m, 4 H), 1,30 (t, $J = 9$ Hz, 6 H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 32,20; FABMS (MH^+) m/z 381. Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{PCl}$: C, 47,31; H, 6,88; N, 7,36. gef.: C, 47,56; H, 6,90; N, 7,17.

Diethoxy-6-(6-chlor-2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-1-hexylphosphonat (6) [III: X,Y = OCH_3 ; V = $(\text{EtO})_2\text{OP}(\text{CH}_2)_6$; W = Cl].

Natriumhydrid (29,5, mg, 1,23 mmol) wurde in trockenem Dimethylformamid (10 ml) unter einer Argonatmosphäre suspendiert. Diethylphosphit (0,168 g, 1,22 mmol) wurde hinzugefügt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 45 min gerührt. Nach Beendigung der H_2 -Entwicklung wurde eine Lösung von 6-Chlor-5-(4-jodhex-1-yl)-2,4-dimethoxypyrimidin (3) (0,468 g, 1,22 mmol) in trockenem Dimethylformamid (1 ml) hinzugefügt. Die Mischung wurde 30 min bei

Raumtemperatur und anschließend 4 h bei 95 °C gerührt. Dimethylformamid wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (35 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser (10 ml) und anschließend mit konzentrierter Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das erhaltene gelbe Öl wurde der Flashchromatographie unterworfen (Kieselgel, 2 × 30 cm, 230–400 mesh, Elution mit einer Mischung von Ethylacetat:Hexan 2:1). Fraktionen wurden vereinigt und konzentriert. Das verbleibende Öl enthielt unreaktiertes Diethylphosphit zusammen mit Verbindung 6. Die Verunreinigung wurde durch Kugelrohrdestillation entfernt. Ausbeute: 0,121 g (25 %) 6, gelbliches Öl. IR (cm⁻¹) 2930, 1591, 1547, 1482, 1460, 1378, 1216, 1027; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (m, 4 H), 3,96 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 2,56 (t, J = 9 Hz, 2 H), 1,36–1,76 (m, 10 H), 1,30 (t, J = 9 Hz, 6 H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 28,12; FABMS (MH⁺) m/z 395,3. Anal. ber. für C₁₆H₂₈N₂O₅PCl: C, 48,67; H, 7,15; N, 7,09. gef.: C, 48,98; H, 7,24; N, 7,12.

4-(6-Chlor-2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)butan-1-sulfonsäure Natriumsalz (13) [III: X,Y = OCH₃; V = Na⁺OSO₂(CH₂)₄; W = Cl].

6-Chlor-5-(4-jodbut-1-yl)-2,4-dimethoxypyrimidin (1) (0,303 g, 0,85 mmol) und Natriumsulfit (0,214 g, 1,7 mmol) wurden in einer Mischung aus 5 ml Aceton und 5 ml Wasser unter Rückfluß 24 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Nach Zugabe von 30 ml Methanol wurde die entstandene Lösung abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels verblieb ein weißer Feststoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,94 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 2,54 (m, 2 H), 2,38 (t, J = 9 Hz, 2 H), 1,50 (m, 4 H).

5-(6-Chlor-2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)pentan-1-sulfonsäure Natriumsalz (14) [III: X,Y = OCH₃; V = Na⁺OSO₂(CH₂)₅; W = Cl].

6-Chlor-5-(5-jodpent-1-yl)-2,4-dimethoxypyrimidin (2) (0,3 g, 0,809 mmol) und Natriumsulfit (0,204 g, 1,62 mmol) wurden in einer Mischung aus 5 ml Aceton und 5 ml Wasser unter Rückfluß 24 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Nach Zugabe von 30 ml Methanol wurde die entstandene Lösung abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels verblieb ein weißer Feststoff. Ausbeute: 0,27 g (96 %) ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,93 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 2,5 (m, 2 H), 2,37 (t, J = 9 Hz, 2 H), 1,57 (Quintett, J = 9 Hz, 2 H), 1,31–1,41 (m, 4 H); HRFABMS (MH⁺) Ber. für C₁₁H₁₆N₂O₅SClNa m/z: 347,0444, gef.: 347,0443.

6-(6-Chlor-2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)hexan-1-sulfonsäure Natriumsalz (15) [III: X, Y = OCH₃; V = Na⁺·OSO₂(CH₂)₆; W = Cl].

6-Chlor-5-(6-jodhex-1-yl)-2,4-dimethoxypyrimidin (3) (0,45 g, 1,17 mmol) und Natriumsulfit (0,295 g, 2,34 mmol) wurden in einer Mischung aus 5 ml Aceton und 5 ml Wasser unter Rückfluß 24 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der verbleibende weiße Feststoff wurde mit 30 ml Wasser versetzt. Die Lösung wurde filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels verblieb ein weißer Feststoff. Ausbeute: 0,42 g (99 %) IR (Nujol) 3411, 1591, 1548, 1456, 1199, 1056, 1030 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,94 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 2,52 (m, 2 H), 2,36 (t, J = 9 Hz, 2 H), 1,51 (Quintett, J = 9 Hz, 2 H), 1,41 (Quintett, J = 9 Hz, 2 H), 1,28 (m, 4 H); HRFABMS (MH⁺) Ber. für C₁₂H₁₈N₂O₅SClNa m/z: 361,0601, gef.: 361,0600.

Beispiel 4: Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

1-Methoxymethyl-6-chloruracil (22) [IV: Z¹ = H; Z² = CH₂OCH₃; V = H; W = Cl].

Eine Mischung von 4,0 g (27,39 mmol) 6-Chloruracil und 0,33 g (41,08 mmol) LiH in 100 ml Dimethylformamid wurde bei 0 °C 5 min unter einer Argonatmosphäre gerührt. 2,4 ml (31,60 mmol) Chlormethylether wurde zugegeben. Die Mischung wurde 0,5 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wurde der pH durch Zugabe von 2 N HCl auf 4 eingestellt. Die wässrige Lösung wurde 3 × mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Hexan behandelt. Der entstehende weiße Niederschlag wurde filtriert. Ausbeute: 5,15 g (98,8 %) 22. Smp. 126-127 °C; TCL R_f 0,79 (CHCl₃:MeOH 15:2); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,31 (s, 3 H), 5,27 (s, 2 H), 6,09 (s, 1 H), 11,68 (s, 1 H).

4-(6-Chlor-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)-1-butylphosphonsäure Diammoniumsalz (7) [IV: Z¹, Z² = H; V = (NH₄⁺)₂(O)₂OP(CH₂)₄; W = Cl].

Diethoxy-5-(6-chlor-2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-1-butylphosphonat (4) (0,189 g, 0,552 mmol) wurde in 8 ml trockenem Dichlormethan unter einer Argonatmosphäre gelöst. Trimethylsilyljodid (0,39 ml, 2,76 mmol) wurde bei Raumtemperatur unter Rühren zugetropft. Anschließend wurde die Lösung 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das verbleibende Öl wurde in 6 ml Methanol gelöst. Konzentrierte Ammoniaklösung wurde tropfenweise bis zu einem pH von 7 zugefügt. Das beigefarbene Präzipitat wurde abgenutscht. Ausbeute: 0,159 g (99,8 %) 7. Schmelzpunkt: 245 °C; IR (Nujol) 1633, 1599, 1113, 1003, 907 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,20 (t, J = 9 Hz, 2 H), 1,2-1,5 (m, 6 H); ³¹P NMR (121 MHz, DMSO) δ 21,80; Electrospray MS (MH⁺) m/z 283,3 (freie Säure).

5-(6-Chlor-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)-1-pentylphosphonsäure Diammoniumsalz (8) [IV: $Z^1, Z^2 = H$; $V = (NH_4^+)_2(O)_2OP(CH_2)_5$; $W = Cl$].

Diethoxy-5-(6-chlor-2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-1-pentylphosphonat (5) (0,293 g, 0,77 mmol) wurde in 8 ml trockenem Dichlormethan unter einer Argonatmosphäre gelöst. Trimethylsilyljodid (0,55 ml, 3,85 mmol) wurde bei Raumtemperatur unter Rühren zugetropft. Anschließend wurde die Lösung 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das verbleibende Öl wurde in 6 ml Methanol gelöst. Konzentrierte Ammoniaklösung wurde tropfenweise bis zu einem pH von 7 zugefügt. Das weiße Präzipitat wurde abgenutscht. Ausbeute: 0,231 g (91 %) 8. Schmelzpunkt: 254 °C; IR (Nujol) 1667, 1195, 1106, 1006, 939 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,12 (t, $J = 6$ Hz, 2 H), 1,2-1,5 (m, 8 H); ^{31}P NMR (121 MHz, DMSO) δ 23,85; Electrospray MS (MH^+) m/z 297,5 (freie Säure).

6-(6-Chlor-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)-1-hexylphosphonsäure Diammoniumsalz (9) [IV: $Z^1, Z^2 = H$; $V = (NH_4^+)_2(O)_2OP(CH_2)_6$; $W = Cl$].

Diethoxy-6-(6-chlor-2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-1-hexylphosphonat (6) (0,126 g, 0,32 mmol) wurde in 8 ml trockenem Dichlormethan unter einer Argonatmosphäre gelöst. Trimethylsilyljodid (0,23 ml, 1,6 mmol) wurde bei Raumtemperatur unter Rühren zugetropft. Anschließend wurde die Lösung 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das verbleibende Öl wurde in 6 ml Methanol gelöst. Konzentrierte Ammoniaklösung wurde tropfenweise bis zu einem pH von 7 zugefügt. Das beigefarbene Präzipitat wurde abgenutscht. Ausbeute: 0,11 g (99,7 %) 9. IR (Nujol) 1634, 1602, 1462, 1400, 1145, 896 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,21 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,26 (m, 10 H); ^{31}P NMR (121 MHz, DMSO) δ 22,03; Electrospray MS (MH^+) m/z 311 (freie Säure).

4-(6-D-Ribitylamino-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)-1-butylphosphonsäure (10) [IV: $Z^1, Z^2 = H$; $V = (HO)_2OP(CH_2)_4$; $W = NHCH_2-(CHOH)_3-CH_2OH$].

4-(6-Chlor-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)-1-butylphosphonsäure (7, Diammoniumsalz, 97,1 mg, 0,336 mmol) und D-Ribitylamin (0,5 g, 3,31 mmol) wurden in 10 ml 2-Methoxyethanol 23 h am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das verbleibende Öl wurde in 10 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit Natriumhydroxid auf pH 10 eingestellt und auf eine Säule aus Dowex 1X2-400 Anionenaustauscher (10 g) aufgebracht. Die Säule wurde mit 300 ml Wasser gewaschen und anschließend mit 300 ml 10 %iger Ameisensäure entwickelt. Fraktionen wurden vereinigt und im Vakuum zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde in 3 ml Wasser aufgenommen und auf eine Säule aus Dowex 50WX2-400 Kationenaustauscher (5 g) aufgebracht. Das Filtrat wurde konzentriert. Der Rückstand wurde in 2 ml Methanol gelöst und durch Zugabe von 100 ml Ether ausgefällt. Der weiße Feststoff wurde unter

Argon abgenutscht. Ausbeute: 76,6 mg (57 %) 10, hygroskopischer, beigefarbener Feststoff. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,2 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 6,47 (m, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 3,36-3,58 (m, 5H), 3,22 (m, 1 H), 2,15 (m, 2 H), 1,5 (m, 4 H), 1,32 (m, 2 H); ^{31}P NMR (121 MHz, DMSO) 27,36; HRFABMS (MH^+) Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_9\text{P}$ m/z: 398,1328, gef.: 398,1328. Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_9\text{P} \times \text{HCOOH}$: C, 37,93; H, 5,91; N, 9,48. gef.: C, 37,91; H, 6,23; N, 9,78.

5-(6-D-Ribitylamino-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)-1-pentylphosphonsäure (11) [IV: $\text{Z}^1, \text{Z}^2 = \text{H}$; $\text{V} = (\text{HO})_2\text{OP}(\text{CH}_2)_5$; $\text{W} = \text{NHCH}_2-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$].

5-(6-Chlor-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)-1-pentylphosphonsäure (8, Diammoniumsalz, 100 mg, 0,302 mmol) und D-Ribitylamin (0,6 g, 3,97 mmol) wurden in 12 ml 2-Methoxyethanol 23 h am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das verbleibende Öl wurde in 10 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit Natriumhydroxid auf pH 10 eingestellt und auf eine Säule aus Dowex 1X2-400 Anionenaustauscher (8 g) aufgebracht. Die Säule wurde mit 300 ml Wasser gewaschen und anschließend mit 300 ml 10 %iger Ameisensäure entwickelt. Fraktionen wurden vereinigt und im Vakuum zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde in 3 ml Wasser aufgenommen und auf eine Säule aus Dowex 50WX2-400 Kationenaustauscher (5 g) aufgebracht. Das Filtrat wurde konzentriert. Der Rückstand wurde in 2 ml Methanol gelöst und durch Zugabe von 80 ml Ether ausgefällt. Der Feststoff wurde unter Argon abgenutscht. Ausbeute: 93 mg (75 %) 11, hygroskopischer, weißer Feststoff. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,21 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 6,35 (m, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 3,36-3,58 (m, 5H), 3,22 (m, 1 H), 2,13 (m, 2 H), 1,45 (m, 4 H), 1,28 (m, 4 H); ^{31}P NMR (121 MHz, DMSO) 27,22; HRFABMS (MH^+) Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_9\text{P}$ m/z: 412,1485, gef.: 412,1485. Anal. Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_9\text{P} \times \text{HCOOH}$: C, 39,39; H, 6,17; N, 9,19. gef.: C, 39,28; H, 6,04; N, 9,29.

6-(6-D-Ribitylamino-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)-1-hexylphosphonsäure (12) [IV: $\text{Z}^1, \text{Z}^2 = \text{H}$; $\text{V} = (\text{HO})_2\text{OP}(\text{CH}_2)_6$; $\text{W} = \text{NHCH}_2-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$].

4-(6-Chlor-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)-1-hexylphosphonsäure (9, Diammoniumsalz, 110 mg, 0,319 mmol) und D-Ribitylamin (0,5 g, 3,31 mmol) wurden in 10 ml 2-Methoxyethanol 23 h am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das verbleibende Öl wurde in 10 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit Natriumhydroxid auf pH 10 eingestellt und auf eine Säule aus Dowex 1X2-400 Anionenaustauscher (10 g) aufgebracht. Die Säule wurde mit 300 ml Wasser gewaschen und anschließend mit 300 ml 10 %iger Ameisensäure entwickelt. Fraktionen wurden vereinigt und im Vakuum zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde in 3 ml Wasser aufgenommen und auf eine Säule aus Dowex 50WX2-400 Kationenaustauscher (5 g) aufgebracht. Das Filtrat wurde konzentriert. Der Rückstand wurde in 2 ml Methanol gelöst und durch Zugabe von 100 ml Ether ausgefällt. Der weiße Festkörper wurde

unter Argon abgenutscht. Ausbeute: 72,5 mg (53 %) 12, hygroskopischer, beigefarbener Feststoff.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,19 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 6,30 (m, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 3,34-3,59 (m, 5H), 3,22 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 15$ Hz, 1 H), 2,13 (m, 2 H), 1,49 (m, 4 H), 1,24-1,30 (m, 6 H); ^{31}P NMR (121 MHz, DMSO) 27,21; PDMS (MH^+) m/z 426.1. Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_9\text{P} \times \text{HCOOH}$: C, 40,77; H, 6,41; N, 8,91. gef.: C, 40,39; H, 6,59; N, 9,00.

4-(6-Chlor-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)butan-1-sulfonsäure (16) [IV: $\text{Z}^1, \text{Z}^2 = \text{H}$; V = $\text{HOSO}_2(\text{CH}_2)_4$; W = Cl].

4-(6-Chlor-2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)butan-1-sulfonsäure Natriumsalz (13) (0,199 g, 0,598 mmol) wurden in einer Mischung aus 2,0 ml Eisessig und 2 ml konz. HCl unter Rückfluß 2,5 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Zu dem verbleibenden gelben Öl wurden 2 ml Methanol und 30 ml Ether zugegeben. Der beigefarbene Niederschlag wurde abgesaugt. Ausbeute: 0,111 g (66 %) 16. IR (Nujol) 3368, 1694, 1622, 1456, 1162, 1050 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1 H), 11,31 (s, 1 H), 2,37 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 2,26 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,52 (Quintett, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,39 (Quintett, $J = 9$ Hz, 2 H).

5-(6-Chlor-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)pentan-1-sulfonsäure (17) [IV: $\text{Z}^1, \text{Z}^2 = \text{H}$; V = $\text{HOSO}_2(\text{CH}_2)_5$; W = Cl].

5-(6-Chlor-2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)pentan-1-sulfonsäure Natriumsalz (14) (0,304 g, 0,822 mmol) wurden in einer Mischung aus 2,0 ml Eisessig und 1,5 ml konz. HCl unter Rückfluß 2,5 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Zu dem verbleibenden gelben Öl wurden 2 ml Methanol und 30 ml Ether zugegeben. Der beigefarbene Niederschlag wurde abgesaugt. Ausbeute: 0,198 g (81 %) 17. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1 H), 11,29 (s, 1 H), 2,35 (m, 2 H), 2,26 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,54 (Quintett, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,30 (m, 4 H); HRFABMS Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ (MH^+) m/z 297,0312, gef: 297,0310.

6-(6-Chlor-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)hexan-1-sulfonsäure (18) [IV: $\text{Z}^1, \text{Z}^2 = \text{H}$; V = $\text{HOSO}_2(\text{CH}_2)_6$; W = Cl].

6-(6-Chlor-2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)hexan-1-sulfonsäure Natriumsalz (15) (0,330 g, 0,915 mmol) wurden in einer Mischung aus 2,0 ml Eisessig und 2 ml konz. HCl unter Rückfluß 2,5 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Zu dem verbleibenden gelben Öl wurden 2 ml Methanol und 30 ml Ether. Der beigefarbene Niederschlag wurde abgesaugt. Ausbeute: 0,210 g (74 %) 18. IR (Nujol) 3410, 1738, 1644, 1454, 1174, 1045 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1 H), 11,29 (s, 1 H), 2,36 (m, 2 H), 2,27 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,53 (Quintett, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,22-1,37 (m, 6 H); FABMS (MH^+) m/z 310,8.

4-(6-D-Ribitylamino-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)butan-1-sulfonsäure (19) [IV: $\text{Z}^1, \text{Z}^2 = \text{H}$; V = $\text{HOSO}_2(\text{CH}_2)_4$; W = $\text{NHCH}_2-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$].

5-(6-Chlor-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)butan-1-sulfonsäure (16) (0,098 g, 0,345 mmol) und D-Ribitylamin (0,6 g, 3,97 mmol) wurden in 10 ml 2-Methoxyethanol gelöst und unter Rückfluß 20 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgezogen. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde in 10 ml Wasser gelöst und mit Natriumhydroxid auf pH 12 eingestellt. Die Lösung wurde auf eine Säule aus 12 g Dowex 1X2-400 aufgetragen. Die Säule wurde mit 300 ml Wasser und anschließend mit 200 ml 10 %iger Ameisensäure gewaschen. Das Produkt wurde mit 250 ml 2 N HCl eluiert. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt. Der weiße Rückstand wurde in 3 ml Wasser gelöst und durch eine Säule aus 7 g Dowex 50WX2-400 gegeben. Das Harz wurde mit 200 ml Wasser gewaschen. Fraktionen wurden vereinigt und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde in 2 ml Methanol gelöst und durch Zugabe von 80 ml Ether gefällt. Der Niederschlag wurde unter Argon abgenutscht. Ausbeute: 38,4 mg (28 %) 19. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 6,52 (m, 1 H), 3,49-3,59 (m, 2 H), 3,38-3,42 (m, 3 H), 3,23 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 15$ Hz, 1 H), 2,46 (m, 2 H), 2,15 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,57 (Quintett, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,33 (Quintett, $J = 9$ Hz, 2 H), HRFABMS ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$ (MH^+) m/z 398,1233, gef.: 398,1231. Anal. Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_9\text{S} \times 1,2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 39,01; H, 5,94; N, 9,75. gef.: C, 38,91; H, 5,84; N, 9,95.

5-(6-D-ribitylamino-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)pentan-1-sulfonsäure (20) [IV: Z^1 , $\text{Z}^2 = \text{H}$; $\text{V} = \text{HOSO}_2(\text{CH}_2)_5$; $\text{W} = \text{NHCH}_2-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$].

5-(6-Chlor-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)pentan-1-sulfonsäure (17) (0,099 g, 0,333 mmol) und D-Ribitylamin (0,5 g, 3,31 mmol) wurden in 10 ml 2-Methoxyethanol gelöst und unter Rückfluß 23 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgezogen. Das zurückbleibende Öl wurde in 10 ml Wasser gelöst und mit Natriumhydroxid auf pH 12 eingestellt. Die Lösung wurde auf eine Säule aus 10 g Dowex 1X2-400 aufgetragen. Die Säule wurde mit 300 ml Wasser und anschließend mit 200 ml 10 %iger Ameisensäure gewaschen. Das Produkt wurde mit 250 ml 2 N HCl eluiert. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 2 ml Methanol gelöst und durch Zugabe von 80 ml Ether gefällt. Der Niederschlag wurde unter Argon abgenutscht. Ausbeute: 37,1 mg (27 %) 20, weißer Feststoff. ^1H NMR (300 Mhz, DMSO) δ 10,22 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 6,35 (m, 1 H), 3,82 (s, 4 H), 3,69 (m, 1 H), 3,59-3,47 (m, 2 H), 3,42-3,36 (m, 3 H), 3,24 (dd, $J = 7$ Hz, $J = 14$ Hz, 1 H), 2,42 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 2,12 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,56 (Quartett, $J = 9$ Hz, 2 H), 1,27 (m, 4 H); PDMS (MH^+) m/z 411,9. Anal. Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$: C, 40,87; H, 6,12; N, 10,21. gef.: C, 40,54; H, 6,35; N, 9,86.

5-(6-D-ribitylamino-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)hexan-1-sulfonsäure (21) [IV: Z^1 , Z^2 = H; V = $\text{HOSO}_2(\text{CH}_2)_6$; W = $\text{NHCH}_2-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$].

6-(6-Chlor-2,4[1H,3H]-dihydroxypyrimidin-5-yl)hexan-1-sulfonsäure (18) (0,112 g, 0,36 mmol) und D-Ribitylamin (0,5 g, 3,31 mmol) wurden in 12 ml 2-Methoxyethanol gelöst und unter Rückfluß 23 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgezogen. Das zurückbleibende Öl wurde in 10 ml Wasser gelöst und mit Natriumhydroxid auf pH 12 eingestellt. Die Lösung wurde auf eine Säule aus 12 g Dowex 1X2-400 aufgetragen. Die Säule wurde mit 300 ml Wasser und anschließend mit 200 ml 10 %iger Ameisensäure gewaschen. Das Produkt wurde mit 250 ml 2 N HCl eluiert. Die Lösung wurde im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde in 2 ml Methanol gelöst und durch Zugabe von 80 ml Ether gefällt. Der Niederschlag wurde unter Argon abgenutscht. Ausbeute: 47,5 mg (31 %) 21, weißer Feststoff. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,22 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 6,34 (m, 1 H), 4,39 (s, 4 H), 3,69 (m, 1 H), 3,36-3,59 (m, 5 H), 3,24 (dd, J = 7 Hz, J = 14 Hz, 1 H), 2,42 (t, J = 9 Hz, 2 H), 2,13 (m, 2 H), 1,54 (Quartett, J = 9 Hz, 2 H), 1,24 (m, 6 H); PDMS (MH^+) m/z 426. Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_9\text{S} \times \text{HCOOH}$: C, 40,76; H, 6,20; N, 8,91. gef.: C, 41,0; H, 6,49; N, 8,98.

Beispiel 5: Test auf Hemmung der Lumazinsynthese

Die Testmischung enthielt Kaliumphosphatpuffer (100 mM, pH 7,0), EDTA (5 mM), Dithiothreitol (5 mM), 5-Amino-6-ribitylamino-2,4(1H,3H)-pyrimidindion¹ (170 μM), Lumazinsynthase² (30 μg , spezif. Aktivität 12,5 $\mu\text{mol mg}^{-1} \text{ h}^{-1}$; *B. subtilis*) und Inhibitor (0 - 86 μM) in einem Gesamtvolumen von 560 μl . Die Mischung wurde bei 37 °C vorinkubiert und die Reaktion wurde durch Zugabe von 20 μl L-3,4-Dihydroxy-2-butanon-4-phosphat gestartet (Endkonzentration 50 - 310 μM). Die Bildung von 6,7-Dimethyl-8-ribityllumazin wurde fotometrisch bei 410 nm verfolgt. Für alle Inhibitor-konzentrationen erhielt man in der Lineweaver-Burk-Auftragung ($1/v$ gegen $1/s$) Geraden. Die Steigungen dieser Geraden gab, gegen die Inhibitor-konzentration aufgetragen, wiederum eine Gerade, aus deren Schnittpunkt mit der x-Achse der K_i bestimmt wurde.

Beispiel 6: Test auf Hemmung der Riboflavinsynthese

Die Testmischung enthielt Kaliumphosphatpuffer (100 mM, pH 7,0), EDTA (10 mM),

¹ Richter, G., Krieger, C., Volk, R., Kis, K., Ritz, H., Götze, E. und Bacher, A. (1997) *Methods Enzymol.*, 280, 374-382.

² Bacher, A., Eberhardt, S., Fischer, M., Mörtl, S., Kis, K., Kugelbrey, K., Scheuring, J. und Schott, K. (1997) *Methods Enzymol.*, 280, 389-399.

Natriumsulfit (10 mM), Riboflavinsynthase² (10 µg, spezif. Aktivität 50 µmol mg⁻¹ h⁻¹; *B. subtilis*) und Inhibitor (0 - 87 µM). Nach Vorinkubation bei 37 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von 20 µl 6,7-Dimethyl-8-ribityllumazin³ gestartet (Endkonzentration: 20 - 200 µM, Gesamtvolumen: 570 µl). Die Bildung von Riboflavin wurde fotometrisch bei 470 nm verfolgt. Für alle Inhibitorkonzentrationen erhielt man in der Lineweaver-Burk-Aufragung (1/v gegen 1/s) Geraden. Die Steigungen dieser Geraden gab, gegen die Inhibitorkonzentration aufgetragen, wiederum eine Gerade, aus deren Schnittpunkt mit der x-Achse der K_i bestimmt wurde.

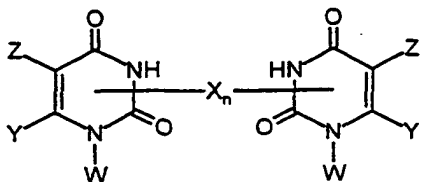
Beispiel 5: Inhibitionskonstanten ausgewählter Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III und IV.

Verbindungen		K _i (µM)	
Nummer	Typ	Lumazinsynthase	Riboflavinsynthase
10	IV	410	>1000
11	IV	123	>1000
12	IV	109	>1000
19	IV	420	400
20	IV	685	>1000
21	IV	300	>1000
29	I	280	>1000
30	I	3000	>1000
31	I	670	>1000
32	II	840	911
33	II	27	>1000
34	II	1300	>1000

³ Bacher, A. (1986) *Methods Enzymol.*, 122, 192.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III und IV und Verfahren zu ihrer Herstellung



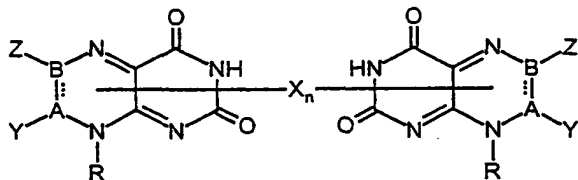
(I),

in der W für die Reste H oder CH_2OCH_3 steht

und Y für die Reste H, Cl oder NH-R steht, wobei R für H oder eine Kohlenstoffkette mit 1 bis 7 C-Atomen steht, die bis zu 7 Hydroxygruppen trägt

und in der Z für die Reste H, NO, NO_2 oder NH_2 steht

und X für CH_2 steht und n eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 darstellt und dieses Brückenglied X_n eines der Reste W, Y, Z oder H darstellen kann.



(II),

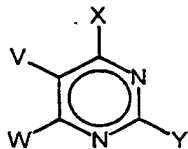
in der A oder B für die Atome C, O oder S stehen kann und worin das Symbol \equiv für eine Einfach- oder Doppelbindung stehen kann und

A-Y oder B-Z für den Rest C-H, C- CH_3 , C- CF_3 , C=O oder C=S stehen kann

und R für H oder eine Kohlenstoffkette mit 1 bis 7 C-Atomen steht, die bis zu 7 Hydroxygruppen trägt

und worin X für CH_2 steht und n eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 darstellt und dieses

Brückenglied X_n eines der Reste R, Y, Z oder H darstellen kann.



(III),

in der X oder Y für Reste OCH_3 oder OH stehen kann

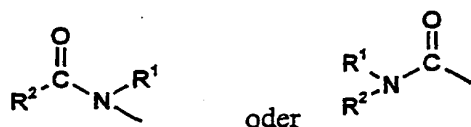
und V für die Reste H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Fluoralkyl, Fluoraryl, Fluorarylalkyl, F, 4-

Jodbutyl, 5-Jodpentyl, 6-Jodhexyl, $(\text{RO})_2\text{OPO}-(\text{C}(\text{R}^1)_2)-(\text{CH}_2)_n$, $\text{ROSO}_2-(\text{C}(\text{R}^1)_2)-(\text{CH}_2)_n$,

$(\text{RO})_2\text{OP}-(\text{C}(\text{R}^1)_2)-(\text{CH}_2)_n$, $\text{ROSO}_2-(\text{C}(\text{R}^1)_2)-(\text{CH}_2)_n$ wobei R für die Reste H, CH_3 oder C_2H_5

steht, n eine ganze Zahl von 1 bis 6 darstellt und R^1 für H oder F steht oder

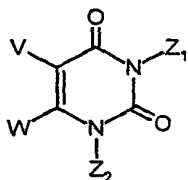
V für die Reste



steht, worin R^1 für H, Alkyl oder CH_2OH steht

und R_2 für H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Fluoralkyl, Fluoraryl, Fluorarylalkyl, F, 4-Jodbutyl, 5-Jodpentyl, 6-Jodhexyl, $(\text{RO})_2\text{OPO}-(\text{C}(\text{R}^3)_2) - (\text{CH}_2)_n$, $\text{ROSO}_2\text{O}-(\text{C}(\text{R}^3)_2) - (\text{CH}_2)_n$, $(\text{RO})_2\text{OP}-(\text{C}(\text{R}^3)_2) - (\text{CH}_2)_n$, $\text{ROSO}_2-(\text{C}(\text{R}^3)_2) - (\text{CH}_2)_n$ wobei R für die Reste H, CH_3 oder C_2H_5 steht, n eine ganze Zahl von 1 bis 6 darstellt und R^3 für H oder F steht,

und W für die Reste F, Cl, H oder $\text{NH}-\text{R}^4$ steht, wobei R^4 für H oder eine Kohlenstoffkette mit 1 bis 7 C-Atomen steht, die bis zu 7 Hydroxygruppen trägt.

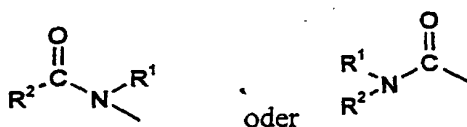


(IV),

in der Z^1 oder Z^2 für die Reste H oder $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ steht und

V für die Reste H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Fluoralkyl, Fluoraryl, Fluorarylalkyl, F, 4-Jodbutyl, 5-Jodpentyl, 6-Jodhexyl, $(\text{RO})_2\text{OPO}-(\text{C}(\text{R}^1)_2) - (\text{CH}_2)_n$, $\text{ROSO}_2\text{O}-(\text{C}(\text{R}^1)_2) - (\text{CH}_2)_n$, $(\text{RO})_2\text{OP}-(\text{C}(\text{R}^1)_2) - (\text{CH}_2)_n$, $\text{ROSO}_2-(\text{C}(\text{R}^1)_2) - (\text{CH}_2)_n$ wobei R für die Reste H, CH_3 oder C_2H_5 steht, n eine ganze Zahl von 1 bis 6 darstellt und R^1 für H oder F steht oder

V für die Reste



steht, worin R^1 für H, Alkyl, CH_2OH steht und R_2 für H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Fluoralkyl, Fluoraryl, Fluorarylalkyl, F, 4-Jodbutyl, 5-Jodpentyl, 6-Jodhexyl, $(\text{RO})_2\text{OPO}-(\text{C}(\text{R}^3)_2) - (\text{CH}_2)_n$, $\text{ROSO}_2\text{O}-(\text{C}(\text{R}^3)_2) - (\text{CH}_2)_n$, $(\text{RO})_2\text{OP}-(\text{C}(\text{R}^3)_2) - (\text{CH}_2)_n$, $\text{ROSO}_2-(\text{C}(\text{R}^3)_2) - (\text{CH}_2)_n$ wobei R für die Reste H, CH_3 oder C_2H_5 steht, n eine ganze Zahl von 1 bis 6 darstellt und R^3 für H oder F steht, und W für die Reste F, Cl, H oder $\text{NH}-\text{R}^4$ steht, wobei R^4 für H oder eine Kohlenstoffkette mit 1 bis 7 C-Atomen steht, die bis zu 7 Hydroxygruppen trägt.

2. Pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Verbindungen gemäß Anspruch 1 neben üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und üblichen pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen.

3. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 in Form von Pasten, Gelen, Salben, Cremes, Lotionen, Puder, Pflaster, Lösungen oder Emulsionen für die lokale und intravenöse Behandlung von Pilzerkrankungen oder bakteriellen Erkrankungen.
4. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 in Form von Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulat, Lösungen, Aerosole oder Suspensionen für die orale Behandlung von bakteriellen oder durch Pilze hervorgerufenen Infektionen sowie für die Behandlung von bakteriellen oder durch Pilze hervorgerufenen Lungenerkrankungen.
5. Agrochemische Zusammensetzungen enthaltend Verbindungen gemäß Anspruch 1 neben üblichen agrochemischen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und hier üblichen Hilfsstoffen.
6. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 in Form von Pulver, Granulat, Lösungen oder Aerosolen für herbizide Anwendungen zum Schutz von Kultur- oder Nutzpflanzen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/00638

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/54 C07D475/02 C07D239/52 A61P31/04 A61P31/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	CUSHMAN, MARK ET AL: "Synthesis and Biochemical Evaluation of Bis-(6,7-dimethyl-8-D- ribityllumazines) as Potential Bisubstrate Analogue Inhibitors of Riboflavin Synthase" J. ORG. CHEM. (1999), 64(13), 4635-4642 , XP002136454 the whole document	1-6
X,P	CUSHMAN, MARK ET AL: "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Homologous Phosphonic Acids and Sulfonic Acids as Inhibitors of Lumazine Synthase" J. ORG. CHEM. (1999), 64(11), 3838-3845 , XP002136455 the whole document	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 May 2000

Date of mailing of the international search report

29. 05. 00

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, S.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/00638

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CUSHMAN M ET AL: "Design and synthesis of 6-(6-d-ribitylamino-2,4-dihydroxypyrimidin-5- YL)-1-hexylphosphonic acid, a potent inhibitor of lumazine synthase" BIOORG. MED. CHEM. LETTERS, GB, OXFORD, vol. 9, no. 1, January 1999 (1999-01), pages 39-42, XP004154774 ISSN: 0960-894X the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6
X	<p>AL-HASSAN, SAIEBA ET AL: "Specific Enzyme Inhibitors in vitamin biosynthesis" J. CHEM. SOC. PERKIN TANS. 1, 1980, pages 2645-2656, XP000886526 the whole document *Schema 6*</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6
X	<p>PERIN F ET AL: "PREPARATION DU BIURACILE-5,5' ET DU METHYLENE BIURACILE-5,5'" BULL. SOC. CHIM. FR., 1964, pages 1877, 1879-1880, XP000886563 the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6
X	<p>BERGSTROM D E ET AL: J. ORG. CHEM., vol. 44, 1979, page 1414 XP000886665 the whole document *VERBINDUNG 11*</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6
X	<p>KLEIN R S ET AL: "NUCLEOSIDES. LXXVIII. SYNTHESIS OF SOME 6-SUBSTITUTED URACILS AND URIDINES BY WITTIG REACTION" J. ORG. CHEM., vol. 37, 1972, page 4381 XP000886664 the whole document *SCHEMA 1*</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6
X	<p>PFLEIDERER W ET AL: "ÜBER DIE UMSETZUNGEN VON 4-AMINOPYRIMIDINEN MIT ALDEHYDEN" CHEM. BER., vol. 99, 1966, pages 3530-3538, XP000886565 the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6
X	<p>TANAKA H ET AL: "SYNTHESIS AND ANTIVIRAL ACTIVITY OF DEOXY ANALOGS OF 1-((2-HYDROXYETHOXY)METHYL)-6-(PHENYLTHIO) THYMINE" J. MED. CHEM., vol. 35, no. 25, 1992, pages 4713-4719, XP000887299 the whole document *SCHEMA I; TABLELLE I*</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/00638

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OIVANEN M ET AL : "ADDITIONAL EVIDENCE FOR THE EXCEPTIONAL MECHANISM OF THE ACID-CATALYSED HYDROLYSIS OF 4-OXOPYRIMIDINE NUCLEOSIDES" J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1, vol. 2, 1994, pages 309-314, XP000886596 the whole document ---	1-6
X	KAMINSKI, J ET AL: "ANODIC DECARBOXYLATIVE OXIDATION OF CARBOXYMETHYLURACIL AND -THYMINE ISOMERS" TETRAHEDRON, vol. 53, no. 7, 1997, pages 2609-2616, XP004105354 the whole document *SCHEMA 1* ---	1-6
X	OZAKI, S ET AL: "5-FLUOROURACIL DERIVATIVES X. SYNTHESIS AND ANTITUMOUR ACTIVITIES OF ALPHA-ALKOXY-5-FLUOROURACILS" CHEM. PHARM. BULL., vol. 34, no. 1, 1986, pages 150-157, XP000887297 the whole document ---	1-6
X	GERNGROSS O: "ÜBER DIE SYNTHESE EINES THYMINS" CHEM. BER., vol. 38, 1905, page 3408 XP002136466 the whole document ---	1-6
X	FISHER H J ET AL: "RESEARCHES ON PYRIMIDINES. CXXIII" J. AMER. CHEM. SOC., vol. 54, 1932, page 727, 730 XP000886667 the whole document ---	1-6
X	KLOETZER W ET AL : "NEUE REAKTIONEN AM SULFANILAMID UND NEUE N1-SUBSTITUIETRE SULFANILAMIDE" MONATSHFTE CHEM., vol. 87, 1956, pages 136-143, XP000886666 the whole document page 138 -page 139 -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 00/00638**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 3 and 4 relate to a method for treating the human/animal body, a search was carried out and was based on the cited effects of the compound which is mentioned in the description on pages 8 to 22.
2. ☒ Claims Nos. 1 (partially), 2 (partially), 3 (partially), 4 (partially), 5 (partially), 6 (partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of box I.2

Claims Nos.: 1 (partially), 2 (partially), 3 (partially), 4 (partially), 5 (partially), 6 (partially)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents which were prejudicial as to novelty of the families of general formulae I, II, III and IV. This number is so large that it is impossible to define the matter included in the entirety of the claims for which protection could be rightfully sought (Article 6 PCT). For these reasons a meaningful search covering the entire scope of the patent claims seems impossible. The documents cited in the search report are only a selection. The search is not complete for any of the families of general formulae I, II, III or IV. The search was therefore restricted to the specific compounds that are mentioned in the description on pages 8 to 22.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any PCT Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/54 C07D475/02 C07D239/52 A61P31/04 A61P31/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61P A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	CUSHMAN, MARK ET AL: "Synthesis and Biochemical Evaluation of Bis-(6,7-dimethyl-8-D-ribityllumazines) as Potential Bisubstrate Analogue Inhibitors of Riboflavin Synthase" J. ORG. CHEM. (1999), 64(13), 4635-4642 , XP002136454 das ganze Dokument	1-6
X,P	CUSHMAN, MARK ET AL: "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Homologous Phosphonic Acids and Sulfonic Acids as Inhibitors of Lumazine Synthase" J. ORG. CHEM. (1999), 64(11), 3838-3845 , XP002136455 das ganze Dokument	1-6



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Mai 2000

Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts

29. 05. 00

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Härtinger, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CUSHMAN M ET AL: "Design and synthesis of 6-(6-d-ribitylamino-2,4-dihydroxypyrimidin-5- YL)-1-hexylphosphonic acid, a potent inhibitor of lumazine synthase" BIOORG. MED. CHEM. LETTERS, GB, OXFORD, Bd. 9, Nr. 1, Januar 1999 (1999-01), Seiten 39-42, XP004154774 ISSN: 0960-894X das ganze Dokument	1-6
X	AL-HASSAN, SAIEBA ET AL: "Specific Enzyme Inhibitors in vitamin biosynthesis" J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1, 1980, Seiten 2645-2656, XP000886526 das ganze Dokument *Schema 6*	1-6
X	PERIN F ET AL: "PREPARATION DU BIURACILE-5,5' ET DU METHYLENE BIURACILE-5,5'" BULL. SOC. CHIM. FR., 1964, Seiten 1877, 1879-1880, XP000886563 das ganze Dokument	1-6
X	BERGSTROM D E ET AL: J. ORG. CHEM., Bd. 44, 1979, Seite 1414 XP000886665 das ganze Dokument *VERBINDUNG 11*	1-6
X	KLEIN R S ET AL: "NUCLEOSIDES. LXXVIII. SYNTHESIS OF SOME 6-SUBSTITUTED URACILS AND URIDINES BY WITTIG REACTION" J. ORG. CHEM., Bd. 37, 1972, Seite 4381 XP000886664 das ganze Dokument *SCHEMA 1*	1-6
X	PFLEIDERER W ET AL: "ÜBER DIE UMSETZUNGEN VON 4-AMINOPYRIMIDINEN MIT ALDEHYDEN" CHEM. BER., Bd. 99, 1966, Seiten 3530-3538, XP000886565 das ganze Dokument	1-6
X	TANAKA H ET AL: "SYNTHESIS AND ANTIVIRAL ACTIVITY OF DEOXY ANALOGS OF 1-((2-HYDROXYETHOXY)METHYL)-6-(PHENYLTHIO) THYMINE" J. MED. CHEM., Bd. 35, Nr. 25, 1992, Seiten 4713-4719, XP000887299 das ganze Dokument *SCHEMA I; TABELLE I*	1-6

-/-

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	OIVANEN M ET AL : "ADDITIONAL EVIDENCE FOR THE EXCEPTIONAL MECHANISM OF THE ACID-CATALYSED HYDROLYSIS OF 4-OXOPYRIMIDINE NUCLEOSIDES" J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1, Bd. 2, 1994, Seiten 309-314, XP000886596 das ganze Dokument	1-6
X	KAMINSKI, J ET AL: "ANODIC DECARBOXYLATIVE OXIDATION OF CARBOXYMETHYLURACIL AND -THYMINE ISOMERS" TETRAHEDRON, Bd. 53, Nr. 7, 1997, Seiten 2609-2616, XP004105354 das ganze Dokument *SCHEMA 1*	1-6
X	OZAKI, S ET AL: "5-FLUOROURACIL DERIVATIVES X. SYNTHESIS AND ANTITUMOUR ACTIVITIES OF ALPHA-ALKOXY-5-FLUOROURACILS" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 34, Nr. 1, 1986, Seiten 150-157, XP000887297 das ganze Dokument	1-6
X	GERNGROSS O: "ÜBER DIE SYNTHESE EINES THYMINS" CHEM. BER., Bd. 38, 1905, Seite 3408 XP002136466 das ganze Dokument	1-6
X	FISHER H J ET AL: "RESEARCHES ON PYRIMIDINES. CXXIII" J. AMER. CHEM. SOC., Bd. 54, 1932, Seite 727, 730 XP000886667 das ganze Dokument	1-6
X	KLOETZER W ET AL : "NEUE REAKTIONEN AM SULFANILAMID UND NEUE N1-SUBSTITUIETRE SULFANILAMIDE" MONATSHEFTE CHEM., Bd. 87, 1956, Seiten 136-143, XP000886666 das ganze Dokument Seite 138 -Seite 139	1-6

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 3 und 4 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde eine Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der in der Beschreibung auf Seiten 8 bis 22 genannten Verbindung.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1(Teil), 2(Teil), 3(Teil), 4(Teil), 5(Teil), 6(Teil)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld 1.2

Ansprüche Nr.: 1(Teil), 2(Teil), 3(Teil), 4(Teil), 5(Teil), 6(Teil)

Die Recherche ergab in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl Dokumente, die für die Stoffklassen der allgemeinen Formeln I, II, III und IV neuheitsschädlich sind. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für was in der Gesamtheit der Patentansprüche eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich der Patentansprüche unmöglich. Die im Recherchenbericht angeführten Dokumente stellen lediglich eine Auswahl dar. Die Recherche ist für keine der stoffklassen der allgemeinen Formeln I, II, III oder IV vollständig. Die Recherche wurde daher beschränkt auf die spezifischen Verbindungen, die in der Beschreibung auf den Seiten 8 bis 22 erwähnt sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.